



TITLE:

膀胱癌に関する実験的並びに臨床的研究

AUTHOR(S):

平松, 侃; 伊集院, 真澄; 平尾, 佳彦; 小原, 壮一; 塩見, 務; 馬場谷, 勝廣; 肱岡, 隆; ... 吉田, 克法; 岡村, 清; 岡島, 英五郎

CITATION:

平松, 侃 ...[et al]. 膀胱癌に関する実験的並びに臨床的研究. 泌尿器科紀要 1982, 28(12): 1553-1569

ISSUE DATE:

1982-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/123200>

RIGHT:

膀胱癌に関する実験的並びに臨床的研究

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

平 松 侃

協同研究者

伊集院真澄・平尾 佳彦・小原 壮一
 塩見 努・馬場谷勝廣・脇岡 隆
 青山 秀雄・大園誠一郎・田中 正己
 橋本 雅善・丸山 良夫・渡辺 秀次
 窪田 一男・駒田佐多男・佐々木憲二
 三馬 省二・末盛 毅・吉田 克法
 岡村 清・岡島英五郎

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF
URINARY BLADDER CANCER

Tadashi HIRAMATSU

Coworkers

IJIN, M., HIRAO, Y., OHARA, S., SHIOMI, T., BABAYA, K., HIJIOKA,
 T., AOYAMA, H., OHZONO, S., TANAKA, M., HASHIMOTO, M., MARUYAMA, Y., WATANABE,
 H., KUBOTA, K., KOMADA, S., SASAKI, K., SANMA, S., SUEMORI,
 T., YOSHIDA, K., OKAMURA, K. and OKAJIMA, E.

*From the Department of Urology, Nara Medical University**(Director: Prof. E. Okajima M.D.)*

Bladder tumors induced by BBN in rats and dogs were useful for the clinical studies of human urinary bladder tumors and experimental chemotherapy. 5-FU, FT-207, CQ, VCR and CDDP were effective as single agents; and, the combination of FT-207 and OK-432, FT-207, ADM and OK-432, and, VCR, BLM and ADM were effective in significantly inhibiting the development of bladder tumors induced by BBN in Wistar rats. In clinical cases, the administration of FT-207, bladder instillation of an anticancer drug, and pre-operative intra-arterial infusion of MMC in addition to bladder instillation were prophylactic for the recurrence of the superficial urinary bladder cancers significantly within one year after operation. ADM, CDDP and radiation were effective regimens for advanced urinary bladder cancers. Multidisciplinary treatment was useful in treating advanced urinary bladder cancers.

Key words: Urinary bladder tumor, BBN, Experimental chemotherapy, Clinical chemotherapy, Prophylactic therapy

緒 言

膀胱腫瘍の診断と治療において、超音波断層診断法や、コンピューター断層法 (CT) などの解像力の優れた画像診断法の進歩はめざましく、膀胱腫瘍の術前浸潤度診断と治療方法の適応決定に寄与するところは大きい。しかし膀胱腫瘍の治療に関しては、いぜんとして手術療法が中心であり、医療器械の進歩、術中、術後管理の向上により治療成績は改善されているが、表在性膀胱腫瘍に対する保存的治療後の再発予防治療、根治的手術療法後の局所再発や転移に対する治療などについては確立されたものではなく、放射線療法、化学療法および免疫療法などがおこなわれているにすぎず、その遠隔成績は充分なものとはいえないのが現状である。したがって膀胱腫瘍の治療成績の向上のためには、表在性膀胱腫瘍における膀胱保存的手術後の再発に対する効果的な再発予防治療方法の開発、進行癌に対する有効な化学療法、あるいは免疫療法および放射線療法との併用療法の開発など重要な課題がある。これらの治療方法の開発には、臨床的研究による追求はもちろんのこと、動物実験モデルを用いた実験的研究による臨床応用への基礎資料を得ることがきわめて重要である。

著者は膀胱を標的臓器とする N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine をラットおよびイヌなどに投与して実験的膀胱腫瘍を発生せしめ、膀胱腫瘍の発生に関する要因の解析、発生した膀胱腫瘍に対する各種制癌剤の効果などについて追求するとともに、その成績をもとにした臨床治療成績についても検討したので、その概要について報告する。

A. 実験的膀胱腫瘍に関する研究

本邦における実験的膀胱腫瘍の発生に関する研究は、1935年吉田¹⁾が o-amidoazotoluol をラットに投与して膀胱腫瘍の発生をみたのを最初として、芳香族アミン²⁻⁸⁾、アゾ化合物⁹⁻¹³⁾、2-acetylaminofluorene^{14,15)}、tryptophan metabolites^{16,17)}、20-methylcholanthrene^{18,19)}、4-nitroquinoline-N-oxide¹⁹⁾などを用いてさまざまな動物に膀胱腫瘍を発生せしめ、主としてこれらの化学物質の発癌性について追求されてきたが、最近では Druckrey²⁰⁾による N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (以下 BBN と略す) とその関連のニトロソ化合物、Ertürk²⁷⁻²⁹⁾によるニトロフラン誘導体の N-[4-(nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide^{30,31)} (以下 FANFT と略す) が膀胱を標的臓器として短期間に、かつ高率に膀胱腫瘍を発生

せしめることがあきらかにされ、この BBN あるいは FANFT が実験的膀胱腫瘍の発生に関する研究にもっともよく用いられるようになった。

I. ラットにおける BBN による膀胱腫瘍の発生に関する研究

著者の教室では、伊東らとの共同研究によって本邦で初めて BBN によるラット膀胱腫瘍の発生について報告し、さらにその発生要因に関してさまざまな解析をおこなってきた^{21,32)}。

動物には Wistar 系ラットをおもに用い、BBN は少量の tween 80 とともに飲料水に混じて投与し、濃度差、投与期間による差、性差およびそのほか膀胱腫瘍の発生に関与するさまざまな因子について検討³²⁻³⁵⁾した。

その結果 BBN により発生したラットの膀胱腫瘍は組織学的、組織化学的にもヒト膀胱腫瘍に類似の形態を示すことが認められた^{21,32)}。

BBN の投与濃度に関しては 0.005% BBN 飲料水を40週間投与すると乳頭腫が100%、癌が50%に発生するが、0.001% BBN 飲料水を40週間投与しても膀胱腫瘍の発生は認められず BBN の最低投与濃度が確認されている³³⁾。いっぽう 0.05% BBN 飲料水を8週間投与したのち、経時的に腫瘍の発生頻度を観察すると 0.05% BBN 8週間投与終了時では膀胱粘膜の非可逆性限局性肥厚が100%、乳頭腫が33.3%に発生し、12週後には乳頭腫が100%、癌が20.0%に発生し、32週後には膀胱癌が90.0%に発生することを観察している (Table 1)。そのほか diethylstilbestrol は雄性ラットにおいて膀胱腫瘍の発生を抑制する傾向が、testosterone は雌性ラットの膀胱腫瘍の発育を促進する傾向が認められ³⁴⁾、また膀胱内異物は BBN による膀胱腫瘍発生に対して促進効果のあることも示した³⁵⁾。

以上のごとく BBN によるラット膀胱腫瘍発生はヒト膀胱腫瘍の発生や治療に関する研究にきわめて有

Table 1. Interrelationship between the observation period after the treatment with 0.05 % BBN for 8 weeks and the incidence of urinary bladder tumors in Wistar strain male rats

Period(weeks) with without BBN BBN		Effective No. of rats	Changes in urinary bladder(%)		
			Hyperplasia	Papilloma	Cancer
8	0	6	6(100.0)	2(33.3)	0(0.0)
8	4	6	6(100.0)	3(50.0)	0(0.0)
8	8	7	6(85.7)	4(57.1)	0(0.0)
8	12	10	10(100.0)	10(100.0)	2(20.0)
8	32	10	10(100.0)	9(90.0)	9(90.0)

用性のある実験モデルであることをあきらかにした。

II. イヌにおける BBN による膀胱腫瘍の発生に関する研究

膀胱腫瘍の実験モデルとしては、自然に近い方法でヒト膀胱腫瘍に形態学的に類似の膀胱腫瘍を発生せしめうることを、膀胱のみを標的臓器とし、短期間でかつ高率に発生せしめうることを、さらに臨床例に近い検索、実験治療がおこなえることなどの条件を備えていることが望ましいのはいうまでもない。

著者は動物として雌雄のビーグル成犬および雑種成犬を用い、BBN を 80 mg/day, 160 mg/day, 240 mg/day および 500 mg/day を投与する実験群と、BBN 関連物質の N-butyl-(3-carboxyl)nitrosamine (以下 BCPN と略す) と N-ethyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (以下 EHBN と略す) をそれぞれ 160 mg/day 投与する実験群を作製した。なお BBN, BCPN および EHBN などの発癌剤はそれぞれの投与量をカプセル内に封入して、週 6 日間経口投与した。実験開始前および実験開始後は定期的に血液、血液化学検査、尿一般検査、尿細胞診および静脈性尿路造影をおこなうとともに、雌性イヌでは実験開始後25週目頃より定期的に膀胱鏡検査をおこない、雄性イヌでは尿細胞診が陽性となった時点で膀胱造影を施行した。

その結果は Table 2 に示すごとくで、BBN 投与により膀胱腫瘍の発生までに要する期間は 80 mg/day 投与群では約 4 年、160 mg/day 投与群では約 2 年、240 mg/day 投与群では約 1.5 年、500 mg/day 投与群では約 1 年であり、膀胱腫瘍発生に要する BBN 総投与量は約 100~135 mg で、ビーグル犬の場合には総投与量が多く、投与期間も長い傾向がみられ、BBN に対する感受性が低いことが示唆された。BCPN および EHBN はいずれもビーグル犬に 160 mg/day を投与したが、膀胱腫瘍発生に要する総投与量は BBN よりも多く、期間も若干長い傾向がみられた。

発生した膀胱腫瘍は膀胱鏡的には臨床例とまったく同じような発育形態を示す所見であり、組織学的ならびに電顕的にもヒト膀胱腫瘍にきわめてよく似た所見が認められ^{22,36,37)}、ヒト膀胱腫瘍と類似の発育進展形式を示した。以上 BBN およびその関連物質である BCPN ならびに EHBN 投与によるイヌの実験的膀胱腫瘍の発生は膀胱腫瘍の実験モデルとしてきわめて有用性のあることをあきらかにした。

ヒト膀胱腫瘍症例において表在性膀胱腫瘍では膀胱保存的手術後の再発の頻度が高く、またその多くは再発しても深部浸潤癌へと進行することが少ない。いっぽうでは膀胱腫瘍の発生初期から悪性度の高い非乳頭状腫瘍で、早期から浸潤傾向を示すものがあり、その

Table 2. Results on the p.o. administration of BBN, BCPN and EHBN in dogs

Carcinogen	Strain	Effective no. of dogs	Dose (mg/day)	Av. of period of first observed tumors (weeks)	Av. of dose of first observed tumors (g)	Growth pattern	Histological type	Pathological findings				
								Grade	I	II	III	Stage T ₁ T ₂ T ₃
BBN	mongrel	3	80	227	109	papillary	TCG	1				
BBN	beagle	3	80	213.7	102.6	papillary	TCG	1	2			3
BBN	mongrel	4	160	123.5	118.5	papillary	TCG		4			2 1 1
BBN	beagle	2	160	137.0	131.4	papillary	TCG		2			
BBN	mongrel	3	240	77.5	106.3	papillary	TCG	1	1			2
BBN	beagle	1	240	124	178.6	papillary	TCG		1			
BBN	mongrel	2	500	45	135.0	flat invasive	TCG			2	1	1
BBN	beagle	3	500	—	—							
BCPN	beagle	1	160	208	199.7	flat invasive	TCG		1			
EHBN	beagle	3	160	151	149.3	flat invasive	TCG		1	2		2

TCG : Transitional cell carcinoma

BBN : N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine

BCPN : N-butyl-N-(3-carboxypropyl) nitrosamine

EHBN : N-ethyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine

発生初期から乳頭状腫瘍とはまったく異なった発育と進展形式を示す腫瘍があると考えられ、膀胱腫瘍の治療方針を決定する上で、このような悪性度のまったく異なった腫瘍の鑑別など診断上なお多くの解決すべき問題をかかえている。BBN によるイヌの膀胱腫瘍発生に際して、少量投与では膀胱腫瘍発生までに長期間を要し、かつ発生した腫瘍は low grade, low stage の乳頭状腫瘍が多く、大量投与では短期間に high grade, high stage の非乳頭状腫瘍の発生がみられ、さらに BBN より強力な発癌剤とされる BCPN,

EHBN 投与では high grade, high stage の非乳頭状腫瘍の発生が認められ、BBN によるイヌの膀胱腫瘍発生に dose response がみられること、発癌剤の種類によって発生してくる腫瘍の悪性度と発育進展形式も異なり、ヒト膀胱腫瘍にみられるような2種類の異なった発育進展形式を示す膀胱腫瘍が発生することを示唆する結果が得られた。したがって BBN およびその関連物質によるイヌ膀胱腫瘍の発生に際して、これらの異なった発育進展形式を示す腫瘍の特性を臨床例と対比して追求することはその鑑別診断方法の確立と治療対策の開発にきわめて重要な課題であるとする。

Ⅲ. BBN によるラット膀胱腫瘍発生に対する化学療法剤の効果に関する研究

制癌剤の screening 法には癌以外の系を用いる方式と癌を利用する方法とがあり、癌を利用する方法としては動物の腫瘍細胞を *in vivo* に移植して効果を検定する方式、動物またはヒト癌細胞を *in vitro* で培養して培養癌細胞に対する薬剤の効果を検定する方式、ヒト癌をヌードマウスに移植して制癌剤の効果を検定する方式、さらにヒト癌モデルを動物に発生させて制癌剤の効果を検定する方式などがある。膀胱腫瘍に関してもヒトまたは動物膀胱腫瘍培養細胞を用いる方法^{38,39)}、ヒト膀胱腫瘍のヌードマウスへの移植腫瘍を用いる方法⁴⁰⁾、BBN または FANFT によるラットあるいはマウスの実験的膀胱腫瘍を用いる方法⁴¹⁻⁴³⁾ がおこなわれてきた。もちろんそれぞれの screening 法については、*in vitro* と *in vivo* の条件の差、移植腫瘍と自然発生腫瘍の差、動物癌に対する効果とヒト癌に対する効果の差など、諸種の解決すべき問題点は多い。

著者の教室においても Wistar 系雄性ラットに0.05% BBN 飲料水を8週間投与後12週間飼育観察の全実験期間20週間ではほぼ100%に膀胱腫瘍が発生することを明らかにしているので、この実験モデルを用いて、各種制癌剤を単独投与あるいは多剤併用投与して、腫瘍の発生頻度を比較検討することによって有効な制癌剤の検索を試みた。

実験動物は Wistar 系雄性ラット（日本クレア・東京）の体重200g 前後のものを用い、発癌剤には BBN（泉化学・横浜）を用いた。制癌剤としては adriamycin (ADM), mitomycin C (MMC), cyclophosphamide (CPM), 5-fluorouracil (5-Fu), futraful (FT-207), neocarzinostatine (NCS), carboquone (CQ), bleomycin (BLM), vincristine (VCR), cis-diamminedichloroplatinum (CDDP), picibanil (OK-432) を用いた。

実験方法：BBN は0.05%飲料水として自由に動物に摂取せしめ、実験開始後8週間投与し、以後12週間

は正常飲料水を投与した。BBN 投与終了後各種制癌剤を腹腔内（以下 ip と略す）あるいは経口投与によって単独投与または多剤併用投与をおこなったが、その投与量は各制癌剤の LD 50 の 1/10 量を目標として毒性により増減したが、その投与量と投与方法は Fig. 1, 2 および 3 に示すごとくである。

全実験期間20週間で全動物を屠殺し、肝、腎、脾、睪丸および膀胱について重量を測定し、肺およびそのほか変化のみられた臓器とともに組織学的に検索した。

各制癌剤の効果については全実験期間20週における膀胱腫瘍の発生頻度を BBN のみ投与の対照群の発生頻度と χ^2 検定にて比較検討した。

1. 制癌剤単独投与による成績

膀胱における組織学的変化は Table 3, 4 に示すごとくで、第8群の BBN 投与終了直後より 5-Fu 20 mg/kg ip 7日間投与群、各種の投与方法をおこなった第10～13群の FT-207 100 mg/kg 投与群、第17群の CQ 0.25 mg/kg 週1回 ip 投与群、第18群の BBN 投与終了後 CQ 0.5 mg/kg ip 7日間のみ投与群、第21群の VCR 0.1 mg/kg ip 投与群、第23群の CDDP 0.8 mg/kg および第25群の 1.2 mg/kg ip 投与群で hydration を併用しなかった実験群にて有意の差で膀胱腫瘍の発生に対して抑制効果が認められた。

0.05% BBN 飲料水をラットに8週間投与して、膀胱粘膜上皮に非可逆性限局性肥厚が100%に、乳頭腫が約20%に発生するが、この時点で各種制癌剤を投与した場合、5-Fu, FT-207, VCR, CQ および CDDP などは膀胱腫瘍発生に対する抑制効果を示した。したがってこれらの薬剤は膀胱腫瘍に有効な制癌剤であるとともに、表在性膀胱腫瘍に対する膀胱保存的治療後の再発予防に対して有用性があることを示唆する結果と考える。なお CDDP は第23群の 0.8 mg/kg ip および第25群の 1.2 mg/kg ip 投与のいずれにおいても血清 creatinine 値の上昇が認められ、腎の組織学的検索によって尿細管の強い変性所見が認められたが、腎障害予防のために hydration をおこなった第24および26群においては血清 creatinine 値の異常はもちろん、組織学的にも尿細管などに異常を認めなかった。しかしその反面 hydration によって膀胱腫瘍の発生に対する抑制効果は認められなくなった⁴⁴⁾。以上のごとく癌の化学療法に際してその毒性を充分に予防する必要はあるが、一方ではそのために抗腫瘍効果が減弱するおそれがある。したがって作用機序の異なる数種の制癌剤を用いて相乗効果を図り、それぞれの制癌剤の量を少なくして副作用の軽減も得る目的でおこなわれる多剤併用療法が必要となってくる。

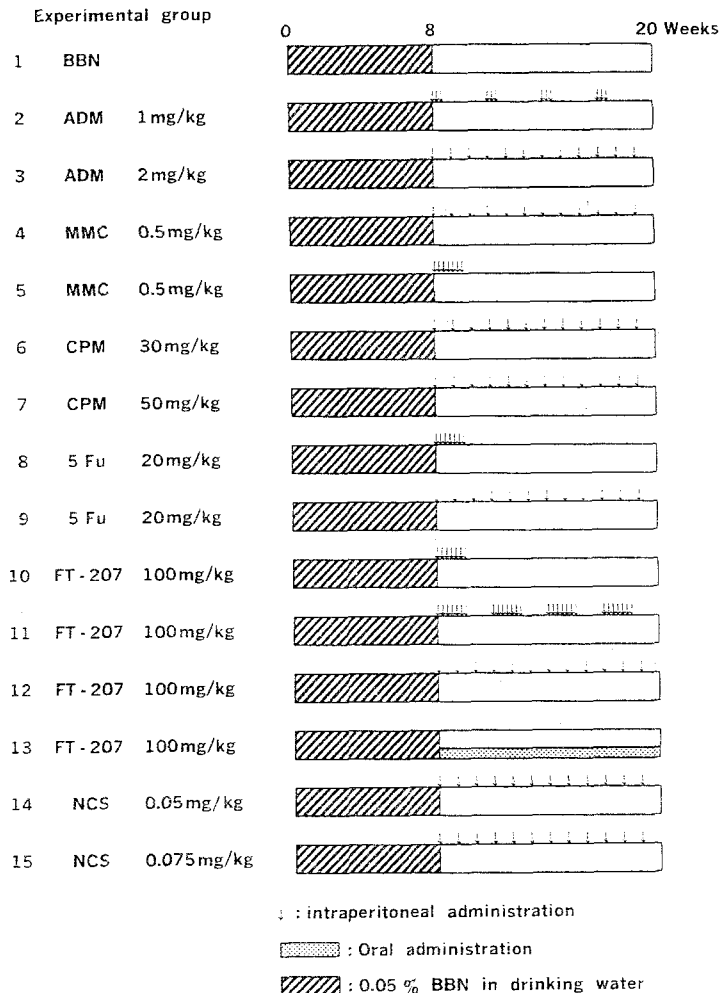


Fig. 1. Experimental design on chemotherapy of urinary bladder tumors induced by BBN in rats

2. 多剤併用投与による成績

多剤併用療法として表在性膀胱腫瘍の術後再発予防治療、根治的膀胱全摘出術⁴⁵⁾後や集学的療法後の補助化学療法ならびに維持療法^{46,47)}として、できるだけ副作用の少ない制癌剤と免疫賦活剤の併用療法が望ましく、その試みとして FT-207 と OK-432 を併用する第30, 31の実験群、抗腫瘍効果を目的とした多剤併用療法である ADM を用いた第32群、さらに臨床的にも用いられている VCR, BLM および ADM を併用した第33群、VCR, BLM および CDDP を併用した第34群の実験群を作製した (Fig. 3)。

その結果、第30, 31, 32および33群はいずれもラット膀胱腫瘍発生に対し抑制効果 ($P < 0.01 \sim 0.001$) を示したが、単独投与で有効であった FT-207 単独投与群および VCR 単独投与群との間には有意差は

認められなかった。しかし第33群の VCR 投与群においては ADM および BLM の併用ではあるが、VCR の総投与量を 1/3 に減量しても抑制効果が示され、併用療法の有用性を示したものと考える。第34群の VCR, BLM および CDDP の併用群は抑制効果を示したが、膀胱腫瘍の発生頻度が7匹中4匹 (57.1%) と動物数が少ないため有意差は認められなかった (Table 5)。ラット BBN 膀胱腫瘍発生に対して単独投与で抑制効果が得られた薬剤を併用投与することにより無効となるようなものはみられなかったが、今後さらに有効な、そして副作用の少ない併用薬剤の組み合わせ、投与量および投与方法などについて追求し、臨床応用への基礎資料を得たいと考えている。

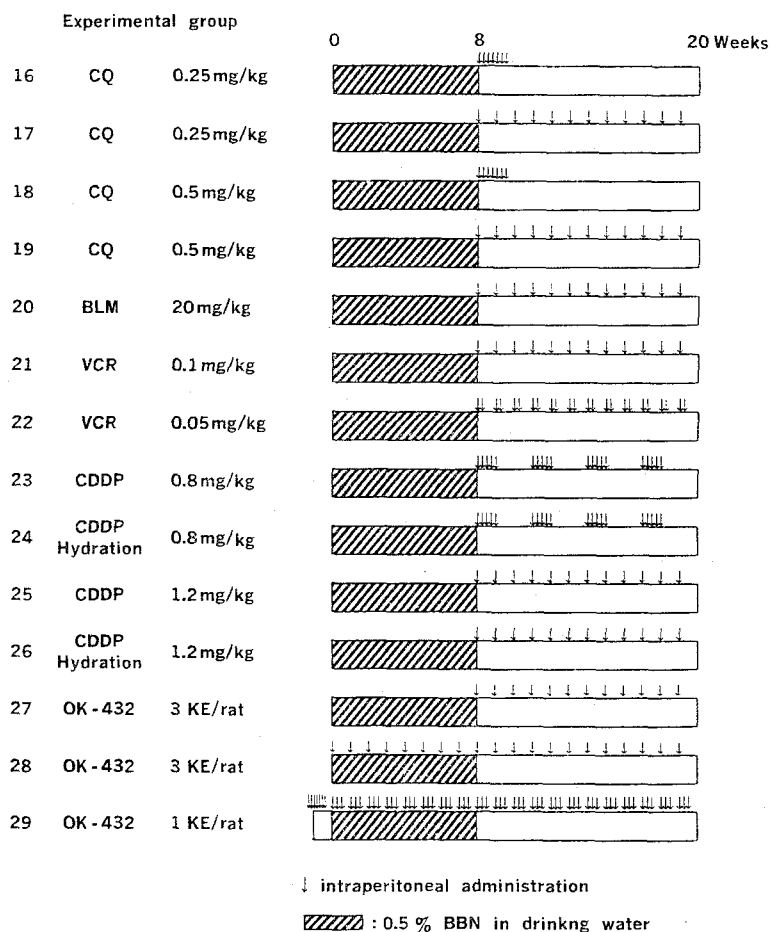


Fig. 2. Experimental design on chemotherapy of urinary bladder tumors induced by BBN in rats

Table 3. Results of effective chemotherapeutics by single administration on the development of bladder tumors in rats treated with 0.05% BBN for 8 weeks

Experimental group	No. of rats	Changes in urinary bladder (%)			P-Value
		Hyperplasia	Tumor	Invasion	
1 BBN	65	51 (78.5)	56 (86.2)	0	—
2 ADM 1mg/kg	15	12 (80.0)	12 (80.0)	0	N.S.
3 ADM 2mg/kg	11	10 (90.9)	9 (81.8)	1 (9.1)	N.S.
4 MMC 0.5mg/kg	15	15 (100.0)	13 (86.7)	2 (13.3)	N.S.
5 MMC 0.5mg/kg	12	8 (66.7)	10 (83.3)	0	N.S.
6 CPM 20mg/kg	28	24 (85.7)	22 (78.6)	0	N.S.
7 CPM 50mg/kg	7	6 (85.7)	6 (85.7)	0	N.S.
8 5-Fu 20mg/kg	11	6 (54.5)	5 (45.5)	0	0.005
9 5-Fu 20mg/kg	18	5 (27.8)	13 (72.2)	0	N.S.
10 FT-207 100mg/kg	29	20 (68.9)	14 (48.3)	1 (3.4)	0.001
11 FT-207 100mg/kg	14	11 (78.6)	6 (42.9)	0	0.002
12 FT-207 100mg/kg	12	10 (83.3)	5 (41.7)	1 (8.3)	0.002
13 FT-207 100mg/kg	16	14 (87.5)	9 (56.3)	2 (12.5)	0.01
14 NCS 0.05mg/kg	17	11 (64.7)	14 (82.4)	4 (23.5)	N.S.
15 NCS 0.075mg/kg	23	15 (65.2)	21 (91.3)	8 (34.8)	N.S.

Table 4. Results of effective chemotherapeutics by single administration on the development of bladder tumors in rats treated with 0.05% BBN for 8 weeks

Experimental group	No. of rats	Changes in urinary bladder (%)			P-Value
		Hyperplasia	Tumor	Invasion	
16 CQ 0.25mg/kg	26	18 (69.2)	19 (73.1)	1 (3.8)	N.S.
17 CQ 0.25mg/kg	27	13 (48.1)	17 (63.0)	0	0.02
18 CQ 0.5mg/kg	20	16 (80.0)	8 (40.0)	0	0.001
19 CQ 0.5mg/kg	22	21 (95.5)	17 (77.3)	0	N.S.
20 BLM 20mg/kg	15	12 (80.0)	14 (93.3)	2 (13.3)	N.S.
21 VCR 0.1mg/kg	31	18 (58.1)	15 (48.4)	3 (9.7)	0.05
22 VCR 0.05mg/kg	15	13 (86.7)	10 (66.7)	2 (13.3)	N.S.
23 CDDP 0.8mg/kg	29	20 (69.0)	18 (62.1)	7 (24.1)	0.05
24 CDDP 0.8mg/kg Hydration	31	13 (41.9)	24 (77.4)	9 (29.0)	N.S.
25 CDDP 1.2mg/kg	29	12 (41.4)	16 (55.2)	6 (20.7)	0.01
26 CDDP 1.2mg/kg Hydration	25	20 (80.0)	17 (68.0)	6 (24.0)	N.S.
27 OK-432 3KE/rat	25	23 (92.0)	20 (80.0)	2 (8.0)	N.S.
28 OK-432 3KE/rat	26	26 (100.0)	19 (73.1)	3 (11.5)	N.S.
29 OK-432 1KE/rat	22	20 (90.9)	15 (68.2)	0	N.S.

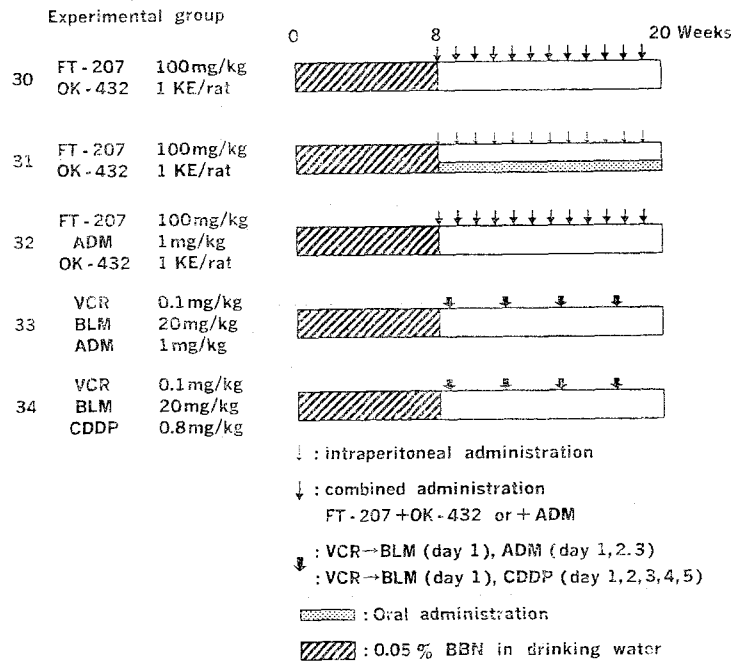


Fig. 3. Experimental design on chemotherapy of urinary bladder tumors induced by BBN in rats

Table 5. Results of combined immunochemotherapy on the development of bladder tumors in rats treated with 0.05% BBN for 8 weeks

Experimental group	No. of rats	Incidence of changes in urinary bladder (%)			P-Value
		Hyperplasia	Tumor	Invasion	
30	25	11 (44.0)	11 (44.0)	3 (12.0)	0.001
31	23	11 (47.8)	8 (34.8)	1 (4.3)	0.001
32	16	13 (81.3)	8 (50.0)	1 (6.3)	0.005
33	13	7 (53.8)	7 (53.8)	1 (7.7)	0.01
34	7	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (14.3)	N. S.

B. 膀胱腫瘍の治療に関する臨床的破究

I. 表在性膀胱腫瘍に対する再発予防療法の成績

表在性膀胱腫瘍に対する膀胱保存的療法後の再発予防療法に関しては thio TEPA⁴⁸⁻⁵¹⁾, MMC^{52,53)}などの膀胱内注入療法⁶⁴⁾がおこなわれ、よい成績が得られている。著者の教室では、1967年以来 stage T₂までの表在性膀胱腫瘍に対して膀胱保存的手術を施行する場合にさまざまな再発予防治療を試みてきたが、初回手術施行後におこなった再発予防治療の効果を再発予防治療をおこなわなかった症例群 (historical control) と比較検討したので、その成績について報告する。

対象症例は1963年1月から1981年6月までに奈良医大泌尿器科において入院治療した stage T₂までの表在性膀胱腫瘍症例のうち、初回治療症例の男性198例、女性33例合計231例で、年齢23歳から86歳、平均62.8歳である。膀胱保存的手術方法としては TUR が対象症例148例、対照症例15例、膀胱切開による腫瘍切除術が対象症例10例、対照症例30例、膀胱部分切除術が対象症例15例、対照症例13例である。またこれらの症例のうち再発した症例で2回目の膀胱保存的手術療法後において再発予防治療をおこなった症例31例、再発予防治療をおこなわなかった症例9例、合計40例についても再発に対する膀胱保存的手術後の再発予防治療の効果について検討した。

再発予防療法としては Table 6 に示すごとく、術前骨盤動脈造影時に MMC 0.5 mg/kg を患側内腸骨動脈内に one shot にて注入する術前の局所的化学療法、術後の制癌剤膀胱内注入療法は手術直後より5日間連続膀胱内注入後、2または4週間に1回膀胱内注入、あるいは術後2週間後より2または4週間に1回の膀胱内注入とし、3~4カ月後維持療法として月1回の膀胱内注入を施行し、そのほか FT-207 内服または坐剤投与による全身的化学療法や OK-432 の皮下注射による非特異的免疫療法などを単独あるいは併用して再発予防治療をおこなった。著者⁵⁵⁾は表在性膀胱腫瘍に対して膀胱保存的手術をおこなった場合、再発する症例の約90%は2~3年以内に再発することが認められたので、再発予防治療は最低2年間は継続することを原則とした。

再発率は actuarial method により算出し、各治療群別再発率の比較は Greenwood の近似式⁵⁶⁾でおこなった。

その結果についてみると、術前 MMC one shot 動注を施行した症例については動注後7~14日後に膀

Table 6. Methods of prophylactic treatment of superficial bladder tumors treated with conservative surgery

Methods	M.	F.	Total
Without prophylactic treatment	47	11	58
With pre-operative treatment MMC one shot into A. Iliaca int.	58	7	65
With post-operative treatment			
Instillation			
MMC 30~60mg	30	3	33
Thio TEPA 30~60mg	85	13	98
MMC 30~60mg+Thio TEPA 30~60mg	10	0	10
ADM 30mg	9	3	12
CQ 5mg	8	2	10
GDDP 20mg	2	0	2
FT-207 750~1000mg p.o. or suppository	25	4	29
OK-432 1.0~3.0KE	31	1	32

胱保存的手術をおこなったが、60例中4例(6.7%)に腫瘍の消失、6例(10.0%)にあきらかな腫瘍の縮小、13例(21.7%)に腫瘍表面の壊死がみられ、組織学的にも高度の変性所見が認められ、また局所的ならびに全身的副作用もほとんどなく、局所動脈内への MMC one shot の有用性が示唆された (Table 7)。

表在性膀胱腫瘍に対してなんらかの再発予防治療を施行した治療群と非治療群について、単発性腫瘍と多発性腫瘍に分けて再発率を比較検討してみると Fig. 4, 5に示すごとくで、再発予防治療の有無にかかわらず、多発性腫瘍の再発率は高い傾向が認められた。

治療方法別に再発率を比較検討してみると、単発性腫瘍では FT-207 投与群では6カ月以内 ($P<0.01$) および1年以内 ($P<0.01$) の再発率が、MMC 内腸骨動脈内 one shot 投与と制癌剤の膀胱内注入併用群では6カ月以内 ($P<0.01$) および1年以内 ($P<0.01$) の再発率が対照群と比較して有意の差で低く、術後早期における再発の抑制が認められた (Fig. 6)。多発性腫瘍では MMC 内腸骨動脈内 one shot 投与と制癌剤の膀胱内注入併用群において再発率の低い傾向がみられたが有意差はなかった (Fig. 7)。

再発した症例について2回目の膀胱保存的治療後の再発予防治療の施行の有無による再発率についてみると、再発予防治療施行群では6カ月以内の再発率が低く ($P<0.05$)、そのうち制癌剤膀胱内注入療法施行群のみについてみると、6カ月以内と1年以内の再発率が有意に低く ($P<0.05$)、初回治療群と同様に術後早期における再発抑制効果が認められた (Fig. 8)。

以上の結果より、表在性膀胱腫瘍に対する再発予防療法としては術前の MMC one shot 局所動脈内注射、術後の制癌剤膀胱内注入療法などが有効と考えられるが、用いる制癌剤の選択、投与量、投与期間の検討とともに、今後は対象症例および対照症例を at

Table 7. Response of MMC one shot injection into A. Iliaca interna

Stage	No. of cases	No change	Surface necrosis	Response Slightly minified	Evidently minified	Disappear
T ₁	42	26 (61.9)	8 (19.0)	2 (4.8)	2 (4.8)	4 (9.5)
T ₂	18	11 (61.1)	5 (27.8)	2 (11.1)		
Total	60	37 (61.7)	13 (21.7)	4 (6.7)	2 (3.3)	4 (6.7)

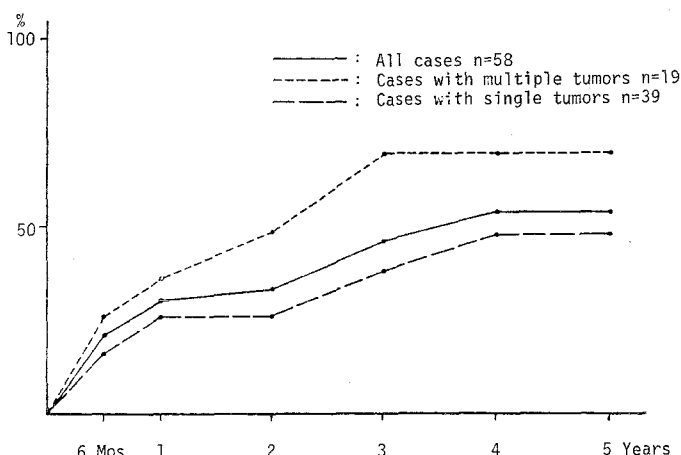


Fig. 4. 5-year recurrent rate in cases without prophylactic treatment

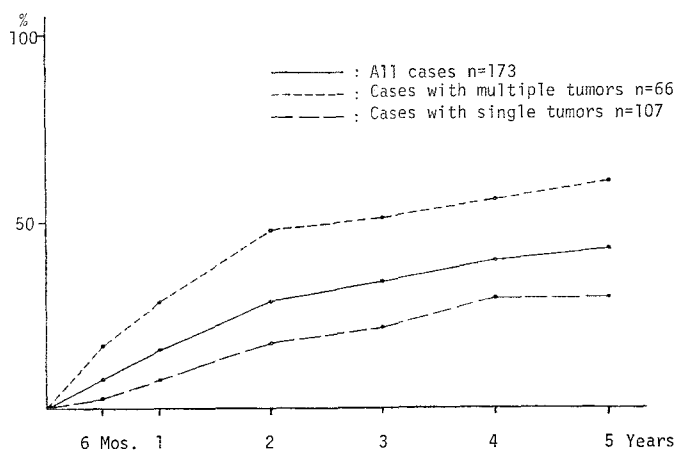


Fig. 5. 5-year recurrent rate in cases with prophylactic treatment

random に選んで治療成績を検討し、もっとも効果的な再発予防治療を開発する必要があると考える。

II. 進行膀胱癌に対する治療成績

一般に手術的に摘除不能な進行膀胱癌症例には化学療法、免疫療法および放射線療法がおこなわれており、化学療法としては 5-Fu⁵⁷⁻⁵⁹⁾, FT-207⁵⁹⁻⁶²⁾, ADM^{58, 59, 61-64)}, MMC^{59, 65, 68)}, BLM⁶⁶⁻⁶⁹⁾および CDDP⁷⁰⁻⁷⁴⁾, 非特異的免疫療法としては OK-432^{59, 61)}などが用

いられており、それらの単独および併用投与、さらに放射線療法との併用などが有効であるとする報告が多い^{62, 66, 75, 76)}。

転移を有する膀胱癌症例あるいは high stage で根治的膀胱全摘出術の適応ではあるが、高齢または一般状態不良にて根治的手術不能例において、計測可能な病巣を有する症例 52 例を対象としておこなった各種の治療方法の抗腫瘍効果を検討した。効果判定は厚生省

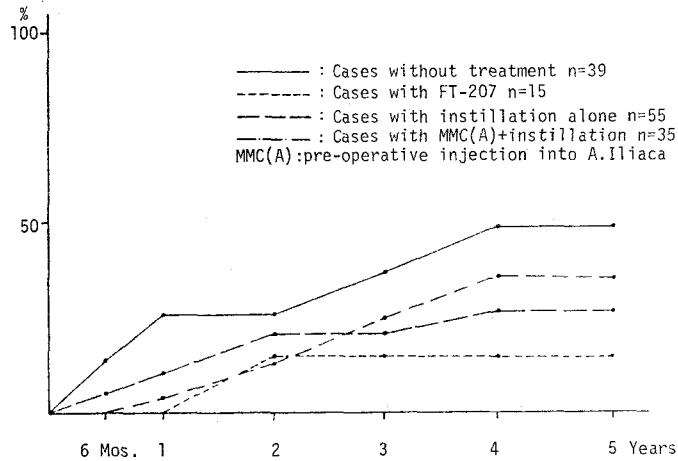


Fig. 6. 5-year recurrent rate in cases with single tumors

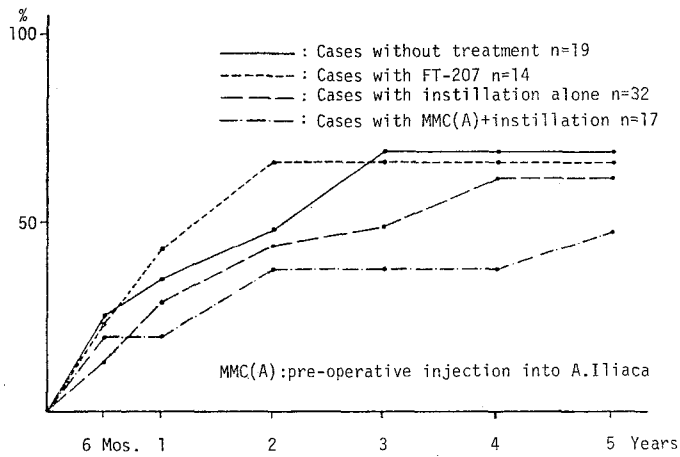


Fig. 7. 5-year recurrent rate in cases with multiple tumors

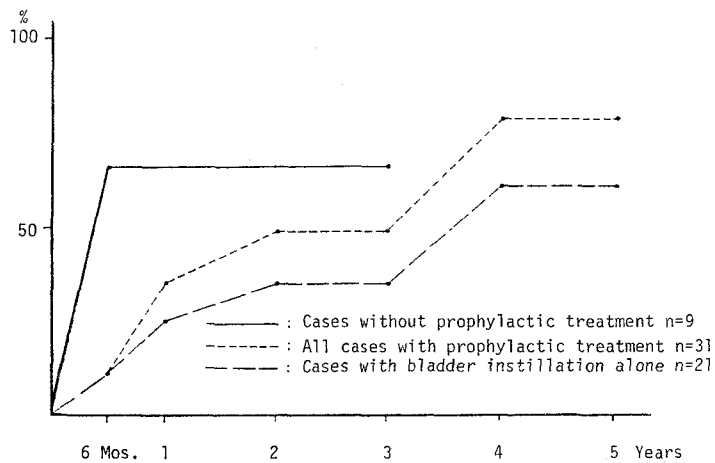


Fig. 8. 5-year recurrent rate in cases with recurrences

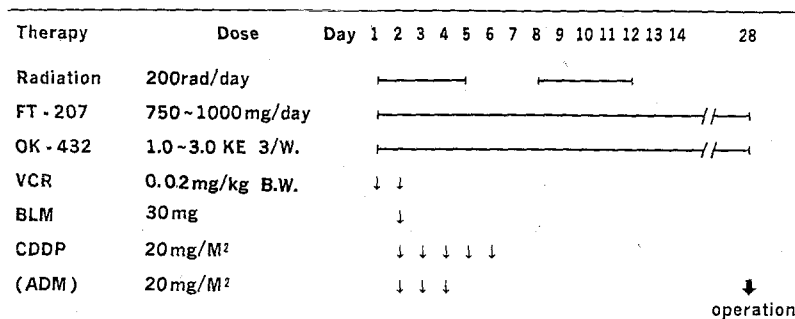


Fig. 9. Regimen of pre-operative treatment in the multi-disciplinary treatment

小山・斉藤班の基準⁷⁷⁾に従っておこなった。

治療方法について放射線療法単独あるいは化学療法との併用療法施行例35例 (Table 8) と放射線療法をおこなわずに化学療法または免疫化学療法を施行した17例 (Table 9) に分けてみると、放射線療法単独では11例中5例 (45.5%) に有効、放射線併用療法では24例中6例 (25.0%) に有効で、放射線療法施行例35例中11例 (31.4%) に有効であった。いっぽう放射線療法非併用の化学療法施行例17例では4例 (23.5%) に有効であったが、これらの結果からは化学療法の有用性を示す結果は得られなかった。しかし最近膀胱癌に有効とされ、進行癌の化学療法に多用されているADM および CDDP について放射線療法併用の有無にかかわらず、それぞれの薬剤の抗腫瘍効果についてみると、ADM は8例中4例、CDDP は6例中3例といずれも50.0%の有効率が得られ、完全寛解のみられた5例中2例が ADM 治療例、1例が CDDP 治療例であった。したがって膀胱腫瘍に対す

る化学療法剤として ADM と CDDP が有効で、さらに放射線療法の有効性も示唆する結果が得られたも

Table 9. Clinical response of the chemotherapy without radiation in cases with invasive bladder cancers according to criteria of Koyama-Saito Group

Treatment	No. of cases	PD	Response NC	PR	CR
MMC	3	1	1	1	
FT-207	1	1			
CDDP	2		1	1	
MMC+FT-207	1		1		
MMC+ADM	1	1			
FT-207+CDDP	1		1		
FT-207+OK-432	6	3	3		
FT-207+CDDP+OK-432	1		1		
FT-207+ADM+OK-432	1				1
Total	17	6	7	2	2

PD: Progressive disease

NC: No change

PR: Partial response

CR: Complete response

Table 8. Clinical response of radiation with or without chemotherapy in cases with invasive bladder cancers according to criteria of Koyama-Saito Group

Treatment	No. of cases	PD	Response NC	PR	CR
radiation alone	11	5	1	4	1
MMC	7	5	1	1	
FT-207	5	4	1		
CDDP	1			1	
OK-432	1				1
FT-207+ADM	1	1			
FT-207+OK-432	3	2	1		
FT-207+ADM+OK-432	2	1			1
FT-207+ADM+BLM+VCR	1		1		
FT-207+ADM+BLM+VCR+OK-432	1			1	
ADM+BLM+VCR+OK-432	1			1	
FT-207+CDDP+BLM+VCR+OK-432	1		1		
Total	35	18	6	8	3

PD: Progressive disease

NC: No change

PR: Partial response

CR: Complete response

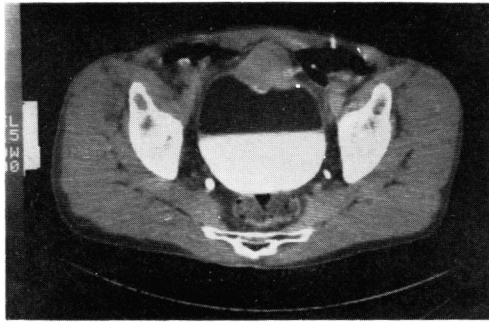


Fig. 10. CT scan before pre-operative chemotherapy

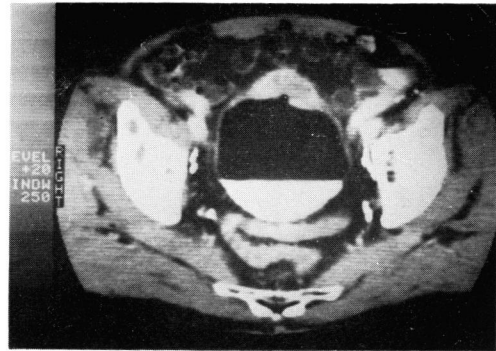


Fig. 11. CT scan after pre-operative chemotherapy

Table 10. Incidence of metastasis after curable surgery with post-operative adjuvant therapy

Treatment	No. of cases	No. of metastasis	Site of metastasis	Av. of observation periods of tumor free cases (Mos.)
radiation	1	1	lymph	—
FT-207	1	0		28
FT-207+OK-432	8	3	lung liver local	29.4
FT-207+ADM+OK-432	8	1	bone	19.1
FT-207+CDDP+OK-432	1	1	lung	—
VCR+BLM+ADM+OK-432	1	0		3
Total	20	6		22.3

のと考える。

Ⅲ. 膀胱癌の集学的治療に関する検討

最近手術療法の適応が困難な進行癌に対して化学療法や放射線療法をおこない腫瘍の stage reduction を図り、手術療法を適応させて根治的治療を可能にする集学的療法が各臓器の腫瘍についておこなわれるようになり、膀胱癌についてもその報告がみられる^{69,78)}。

著者の教室では、前述の BBN によるラット膀胱腫瘍に対する制癌剤の効果、臨床例における浸潤癌に対する ADM, CDDP および放射線療法などの効果をもとに Fig. 9 に示す治療計画を立て、浸潤度 T_3 を対象症例として集学的治療をおこなっている。すなわち ^{60}Co または linac を 1 日 200 rad, 10 日間合計 20,00 rad を骨盤腔内全域に照射し, VCR 0.02 mg/kg を治療開始第 1, 2 日, BLM 30 mg を第 2 日, CDDP 20 mg/m² を第 2 日目より 5 日間または ADM の場合は 20 mg/m² を第 2 日目より 3 日間併用投与し, FT-207 と OK-432 は全治療期間を通じて投与し, また術後の維持療法としても術後ただちに施行した。

現在まで 3 例に施行したが、そのうちの 1 例における計測可能な病巣に対する効果について観察したので

その結果を示す。症例は 70 歳男性で膀胱頂部に近い前壁に膀胱鏡的にクルミ大の単発性広基性の腫瘍がみられ、生検にて grade Ⅲ であり CT にて膀胱壁外への浸潤が明らかで T_{3b} と診断した (Fig. 10)。これに対して VCR, BLM および ADM の化学療法と linac の併用療法をおこない、治療開始後 13 日目の CT では腫瘍の縮小が著明にみられ、臨床的浸潤度も T_2 と stage reduction が認められた (Fig. 11)。治療開始後 23 日目に膀胱全摘出術を施行したが、組織学的検索では腫瘍組織の大部分の硝子様変性とあきらかな stage reduction が確認され、術前の化学療法と放射線療法および手術療法による集学的治療の有用性が示された。

Ⅳ. 膀胱全摘出術後の術後療法の検討

放射線療法や化学療法などの術前治療によって治療成績の向上がみられているが、術後の補助的化学療法などの必要性および有効性について充分あきらかにされていない。著者の教室において膀胱全摘出術を施行し、摘出標本にてリンパ節転移のみられなかった症例で、術後なんらかの治療をおこなった 20 症例の予後を検討した (Table 10)。その結果術後補助的化学療法を施行したにもかかわらず、20 例中 6 例 (30.0%) に局

1. Superficial bladder cancers			
a) pre-operative MMC(A) + TUR → instillation and FT-207			
b) TUR → instillation and FT-207			
2. Invasive bladder cancers			
Multi-disciplinary treatment			
pre-operative radiation			lymphatic (+)
FT-207	→ urethrocystectomy		metastasis
OK-432	with lymphadenectomy		lymphatic (-)
VCR+BLM+CDDP or ADM			metastasis
lymphatic metastasis (+)	VCR+BLM+CDDP or ADM	3 courses at least	
	FT-207	2 years at least	
	OK-432	2 years at least	
lymphatic metastasis (-)	VCR+BLM+CDDP or ADM	2 courses at least	
	FT-207	2 years at least	
	OK-432	2 years at least	

Fig. 12. Protocol of management for urinary bladder cancers

所再発および遠隔転移が発生し、効果的な術後の補助的療法の必要性が示唆された。

以上の実験的、臨床的治療経験から、われわれは Fig. 12 に示す治療計画を立てた。すなわち表在性膀胱腫瘍の場合、TUR 後膀胱内制癌剤注入療法をおこない、全身療法として副作用の少ない FT-207 を併用し、stage T₂ の症例で一般状態が良好な場合は術前に MMC one shot 動注をおこない、症例によっては OK-432 の併用もおこなう方針をとっている。浸潤性膀胱腫瘍の場合は術前に放射線療法、FT-207 および OK-432 に加えて、VCR, BLM および CDDP または ADM の併用療法を1コース施行後、根治的尿道膀胱全摘出術兼回腸導管造設術を施行する集学的療法をおこなう。摘除標本にてリンパ節転移が認められた場合は、術後補助的化学療法として VCR, BLM および CDDP または ADM の併用療法を少なくとも3コース施行し、リンパ節転移が認められなかった場合は、VCR, BLM および CDDP または ADM の併用療法を2コース施行し、いずれも維持療法として FT-207 および OK-432 を少なくとも2年間併用する方針を原則としている。これらの治療成績については、日も浅くその成果については不明であるが、今後症例を重ねて検討したいと考えている。

以上著者の教室における膀胱癌の実験的、臨床的研究の一端を報告したが、膀胱腫瘍には乳頭状表在性腫瘍と早期から浸潤傾向を示す悪性度の高い腫瘍と2つの性格を示すものがあり、これらの膀胱腫瘍の鑑別診断法の開発とともに、膀胱腫瘍の治療成績の画期的な向上のためには表在性膀胱腫瘍の再発に対する効果的な再発予防療法、浸潤性膀胱腫瘍に対する治癒的根治的治療方法の開発が急がれ、実験モデルを用いた基礎

的資料をもとに積極的な臨床的検討が望まれる。

ま と め

1) BBN ラットあるいはイヌの膀胱腫瘍実験的研究は膀胱腫瘍の発生と進展などの発癌の要因に関する解明のみでなく、膀胱腫瘍の治療に関する臨床応用への基礎的資料を得るきわめて有用性のある実験モデルであることを明らかにした。

2) BBN ラット膀胱腫瘍発生に対して有効な化学療法剤として、単独療法では 5-Fu, FT-207, CQ, VCR, CDDP が抑制効果を示し、併用療法では FT-207+OK-432, FT-207+ADM+OK-432, VCR+BLM+ADM に抑制効果を示す結果が得られた。

3) 表在性膀胱腫瘍の術後再発予防療法としては FT-207 投与群、制癌剤膀胱内注入群、術前 MMC 動注と制癌剤膀胱内注入併用群において、6カ月以内または1年以内の再発に対する抑制効果が単発性腫瘍の場合にのみ有意に認められたが、今後さらに使用薬剤および投与方法の検討がきわめて重要である。

4) 浸潤性膀胱腫瘍に対しては ADM, CDDP および放射線療法が有効で、ことに化学療法と放射線療法に手術療法を加えた、より効果的な集学的療法の開発および術後の補助的化学療法ならびに維持療法の開発は浸潤性膀胱腫瘍の治療においてきわめて重要な課題であると考えられる。

文 献

- 1) Yoshida T: Über die nebensächlich beobachteten Harnblasenepitheliome der mit 0=Amidoazotoluol gefütterten Hepatomratten. GANN 29: 295~301, 1935

- 2) 石川昌義: β -Naphthylamine ヲ以テセル膀胱腫瘍ノ実験的研究(其一) 家兎ニ於ケル場合. 日泌尿会誌 30: 1~11, 1941
- 3) 石川昌義: β -Naphthylamine ヲ以テセル膀胱腫瘍ノ実験的研究(其二) 海犬ニ於ケル場合. 日泌尿会誌 30: 12~18, 1941
- 4) 石川昌義: β -Naphthylamine ヲ以テセル膀胱腫瘍ノ実験的研究(其三) 発癌物質ヲ封入セル後 β -Naphthylamine ヲ注射セル場合. 日泌尿会誌 30: 19~29, 1941
- 5) 角谷広男: β -Naphthylamine 長期経口投与により発生した雌犬膀胱及び腔肉腫様腫瘍に就て. 日医大誌 26: 513~528, 1959
- 6) 伊藤 誠: 実験的犬膀胱肉腫様腫瘍と癌腫の研究. 日医大誌 27: 1967~1980, 1960
- 7) 細川靖治: 膀胱に対する尿流遮断および発癌剤投与の影響に関する実験的研究, 第2編 膀胱に対する発癌剤投与の影響について. 日泌尿会誌 58: 46~63, 1967
- 8) 吉田 修・宮川美栄子・原田 卓・町田修三・加藤篤二: 2-Naphthylamine 経口投与による膀胱内異物挿入マウスの膀胱腫瘍発生について. 第31回日本癌学会総会記事, 11, 1972
- 9) Otsuka I and Nagao N: Experimentelle Erzeugung von Harnblasentumoren durch Fütterung des 0-m'-Dimethylazo-benzols bei weissen Ratten, Ein Beitrag zur Kenntnis der pathomorphologischen Organbezüglichkeit der chemischen Substanz. GANN 30: 561~565, 1936
- 10) Nagao N: Experimentelle Erzeugung von Harnblasenpapillome durch Fütterung des 4'-Oxy-2:3'-dimethylazobenzols bei weissen Ratten, Ein Beitrag zur Kenntnis der pathomorphologischen Organbezüglichkeit der chemischen Substanz. GANN 31: 335~340, 1937
- 11) 山崎 順・佐藤正市: Anillin 及び o-Amido-azotoluol ニ依ル実験的家兎膀胱腫瘍・皮尿誌 42: 1060~1075, 1937
- 12) 西村幾夫: 「アニリン」膀胱腫瘍ノ実験的研究 (o-Toluidin ニ依ル実験的膀胱腫瘍). 日泌尿会誌 29: 897~913, 1940
- 13) 細田寿郎: 膀胱腫瘍ノ実験的研究 (p-Toluidin 及び m-Toluyldiamin (2,4-Diaminotoluen) ヲ以テセル実験) 其1 家兎ニ於ケル場合. 日泌尿会誌 33: 93~105, 1942
- 14) Shirasu Y, Granaham PH, Weisburger EK and Weisburger JH: Effects of adrenocorticotrophic hormone and growth hormone on the metabolism of N-hydroxy-N-2-fluoroenyl-acetamide and on physiologic parameters, Cancer Res 27: 81~87, 1967
- 15) 原田 卓: 膀胱腫瘍の発生機構にかんする実験的研究—とくに Tryptophan および肝機能の役割について—. 泌尿紀要 18: 575~587, 1972
- 16) 金子興一: 膀胱腫瘍の実験的発生. 日泌尿会誌 51: 164~182, 1960
- 17) 橋田ちせ・清水英佑・竹村 望: Trp-P-1 および Trp-P-2 による実験的膀胱癌の発生. 第39回日本癌学会総会記事, 33, 1980
- 18) 大江昭三: 実験的膀胱腫瘍におけるデオキシリボ核酸 (DNA) 含量. 日泌尿会誌 50: 813~825, 1959
- 19) 岡島英五郎: 20-Methylcholanthrene 及び 4-Nitroquinoline-N-Oxide による実験的膀胱腫瘍の発生, 並びにその組織培養に関する研究, 第一編 20-Methylcholanthrene 及び 4-Nitroquinoline-N-Oxide による実験的膀胱腫瘍の発生に関する研究. 奈良医学雑誌 15: 1~20, 1964
- 20) Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, Schmidt CH, Mennel HD and Stahl KW: Selektive Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl-und N-Butyl-N-butanol(4)-nitrosamin. Z Krebsforsch 66: 280~290, 1964
- 21) 石川昌義・岡島英五郎・井本 卓・平松 侃・伊東信行・小西陽一・日浅義雄: 膀胱腫瘍に関する実験的研究. 第1報 N-Butyl-N-Butanol (4)-Nitrosamine 投与によるダイコクネズミの膀胱腫瘍発生について. 日泌尿会誌 60: 99~108, 1969
- 22) Okajima E, Hiramatsu T, Hirao K, Ijuin M, Hirao Y, Babaya K, Ikuma S, Ohara S, Shiomi T, Hijioka T and Ohishi H: Urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in dogs. Cancer Res 41: 1958~1966, 1981
- 23) Takayama S and Imaizumi T: Carcinogenic action of N-Nitrosodibutylamine in mice. GANN 60: 353, 1969
- 24) Okajima E, Hiramatsu T, Motomiya Y,

- Ijuin M, Iriya K and Ito N: Effect of DL-Tryptophan on tumorigenesis in the urinary bladder and liver of rats treated with N-Nitrosodibutylamine. *GANN* **62**: 163~169, 1971
- 25) Hirose M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T, Ogiso T, Takahashi M and Ito N: Different susceptibilities of the urinary bladder epithelium of animal species to three nitroso compounds. *GANN* **67**: 175~189, 1976
- 26) Okada M, Suzuki Z and Mochizuki M: Possible important role of urinary N-methyl-N-(3-carboxypropyl)nitrosamine in the induction of bladder tumors in rats by N-Methyl-N-dodecyl nitrosamine. *GANN* **67**: 771~772, 1976
- 27) Ertürk E, Cohen SM, Price JM and Bryan GT: Pathogenesis, histology and transplantability of urinary bladder carcinomas induced in albino rats by oral administration of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide. *Cancer Res* **29**: 2219~2228, 1969
- 28) Ertürk E, Atassi SA, Yoshida O, Cohen SM, Price JM and Bryan GT: Comparative urinary and gallbladder carcinogenicity of n-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide in the dog. *J Natl Cancer Inst* **45**: 535~542, 1970
- 29) Ertürk E, Cohen SM and Bryan GT: Urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide in female swiss mice. *Cancer Res* **30**: 1309~1311, 1970
- 30) Croft WA and Bryan GT: Production of urinary bladder carcinomas in male hamsters by N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide, N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]acetamide, or formic acid 2-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]hydrazide. *J Natl Cancer Inst* **51**: 941~949, 1973
- 31) Yoshida O, Ertürk E, Bryan GT and Lower GM: The effect of gonadectomy and hormone administration on the urinary bladder carcinogenicity of N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]formamide in male and female swiss mice. *Invest Urol* **11**: 216~220, 1973
- 32) Ito N, Hiasa Y, Tamai A, Okajima E and Kitamura H: Histogenesis of urinary bladder induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine in rats. *GANN* **60**: 401~410, 1969
- 33) Ito N, Matayoshi K, Arai M, Yoshioka Y, Kamamoto Y, Makiura S and Sugihara S: Effect of various factors on induction of urinary bladder tumors in animal by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine. *GANN* **64**: 151~159, 1973
- 34) Okajima E, Hiramatsu T, Iriya K, Ijuin M, Matsushima S and Yamada K: Effects of sex hormones on development of urinary bladder tumors in rats induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Urol Res* **3**: 73~79, 1975
- 35) Okajima E, Hiramatsu T, Motomiya Y, Kondo T and Hirao Y: Effects of foreign bodies on development of urinary bladder tumors in rats treated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine. *Urol Res* **1**: 177~181, 1973
- 36) Hirao Y, Babaya K, Watanabe H, Kondo T, Ohara S and Okajima E: Scanning electron microscopy of urinary bladder tumors induced by N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine in dogs. *J Clin Electron Microscopy* **10**: 5~6, 1977
- 37) Babaya K, Hirao Y, Watanabe H, Ohara S, Kondo T, Ijuin M, Hirao K and Okajima E: Scanning electron microscopy of urinary bladder tumors; comparative study of the surface structures of human bladder tumors with dog bladder tumors. *J Clin Electron Microscopy* **11**: 5~6, 1978
- 38) 加藤哲郎・熊谷都太郎・三浦邦夫・根本良介・西本 正：膀胱癌細胞株 (T 24) を用いた制癌剤スクリーニング試験とその臨床応用. *日泌尿会誌* **69**: 1308~1313, 1978
- 39) 久住治男・打林忠雄・黒田恭一：ヒト膀胱癌由来培養細胞株 KK-47 を用いた抗癌剤感受性試験について第 1 報. *癌と化学療法* **6**: 1057~1062, 1979
- 40) 中島 均：ヒト泌尿生殖器系悪性腫瘍の異種移植

- に関する研究 第Ⅱ報マウス可移植性ヒト膀胱癌に対する治療実験ならびにハムスターへの移植実験. 日泌尿会誌 70: 849~866, 1979
- 41) 岡島英五郎・本宮善恢・伊集院真澄・脇岡 隆・小原壮一・塩見 努・馬場谷勝廣・田中正己・丸山良夫: BBN によるラット膀胱腫瘍に対するFT-207の効果 第1報: 膀胱腫瘍発生過程におけるFT-207の腹腔内投与による影響. 癌と化学療法 4: 805~811, 1977
- 42) Soloway MS: Single and combination chemotherapy for primary murine bladder cancer. Cancer 36: 333~340, 1975
- 43) Soloway MS: Intravesical and systemic chemotherapy of murine bladder cancer. Cancer Res 37: 2918~2929, 1977
- 44) 小原壮一・駒田佐多男・渡辺秀次・佐々木憲二・岡本政和・貴宝院邦彦・平尾佳彦・伊集院真澄・平松 侃・岡島英五郎: BBN によるラット膀胱腫瘍発生に対する化学療法の影響. 第19回日本癌治療学会総会抄録号, 313, 1981
- 45) Merrin C and Beckley S: Adjuvant chemotherapy for bladder cancer with doxorubicin hydrochloride and cyclophosphamide: preliminary report. J Urol 119: 62~63, 1978
- 46) 小磯謙吉: 骨盤内悪性腫瘍の治療における問題点, 膀胱癌. 第19回日本癌治療学会総会抄録号, 150, 1981
- 47) 吉田 修: 骨盤内悪性腫瘍の治療における問題点, 膀胱癌の治療. 第19回日本癌治療学会総会抄録号, 151, 1981
- 48) Drew JE and Marshall VF: The effects of topical thiotepa on the recurrence rate of superficial bladder cancers. J Urol 99: 740~743, 1968
- 49) Veenema RJ, Dean AL, Uson AC, Roberts M and Longo F: Thiotepa bladder instillation: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors. J Urol 101: 711~715, 1969
- 50) 尾関全彦・田崎 寛・松永重昂・矢島暎夫・河村信夫・木村茂三・東福寺英之・大越正秋: 膀胱腫瘍の再発に対する制癌剤予防注入法の効果. 臨泌 23: 475~481, 1969
- 51) 富山哲郎: 膀胱癌に対する抗腫瘍剤膀胱内注入療法の臨床的研究. 日泌尿会誌 63: 497~518, 1972
- 52) 王丸鴻一・日高正昭・藤井公也: 膀胱腫瘍再発予防に対する抗腫瘍剤の膀胱腔内注入療法. 西日泌尿 35: 510~514, 1973
- 53) 九州泌尿器科共同研究会: マイトマイシンC膀胱内注入による膀胱腫瘍の再発防止効果. 西日泌尿 36: 535~539, 1974
- 54) 窪田吉信・宮井啓国・西村隆一・高井修道: Adriamycin の膀胱内注入療法の経験. 癌と化学療法 臨時号: 275~281, 1978
- 55) 平松 侃・岡島英五郎・本宮善恢・入矢一之・伊集院真澄・近藤徳也・平尾佳彦・松島 進: 膀胱腫瘍に関する臨床的研究第Ⅱ報表在性膀胱腫瘍の再発に関する臨床統計的観察. 日泌尿会誌 64: 287~294, 1973
- 56) 富永祐民: 治療効果の評価のための統計学シリーズ(4)生命表理論とその応用. 癌と化学療法 6: 1175~1189, 1979
- 57) Wilson WL: Chemotherapy human solid tumors with 5-fluorouracil. Cancer 13: 1230~1239, 1960
- 58) 鈴木茂章・辻村俊策: 当教室における進行膀胱癌の化学療法. 泌尿紀要 24: 529~533, 1978
- 59) 平松 侃・本宮善恢・馬場谷勝廣・岡島英五郎: 奈良医大泌尿器科における進行膀胱癌の治療成績. 泌尿紀要 24: 535~539, 1978
- 60) 岡田謙一郎・池田達夫・小松洋輔・吉田 修: N₁-(2'-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Fut-rafal) による泌尿器科領域悪性腫瘍の治療について. 癌と化学療法 5: 605~613, 1978
- 61) 三品輝男・都田慶一・荒木博孝・藤原光文・小林徳朗・渡辺 決: 進行膀胱癌の化学療法. 泌尿紀要 24: 541~546, 1978
- 62) 池田達夫・小松洋輔・吉田 修: 進行膀胱癌に対する療法—とくに化学療法および放射線との併用療法について—泌尿紀要 24: 553~556, 1978
- 63) Carter SK and Wasserman TH: The chemotherapy of urologic cancer. Cancer 36: 729~747, 1975
- 64) 香川 征・前林浩次・TEKK group: 尿路腫瘍の肺転移巣に対する Adriamycin と Low Dose Radiation の併用効果. 西日泌尿 43: 243~246, 1981
- 65) Eary K, Elias EG, Mittelman A, Albert D and Murphy GP: Mitomycin C in the treatment of metastatic transitional cell carcinoma of urinary bladder. Cancer 31: 1150~1153, 1973

- 66) 勝見哲郎・小林徹治・村山和夫・久住治男・黒田恭一：進行膀胱癌に対する B-M 療法の臨床的検討. 泌尿紀要 24 : 547~551, 1978
- 67) 朝日俊彦：泌尿器悪性腫瘍の制癌剤多剤併用療法に関する研究, 第2報 臨床例についての検討. 日泌尿会誌 69 : 210~226, 1978
- 68) 窪田吉信・西村隆一・高井修道・福島修司：膀胱癌の Hyperthermia 療法 : Bleomycin および放射線との併用療法について. 日癌治 13 : 20~31, 1978
- 69) 松村陽右：進行膀胱癌の集学的治療. 西日泌尿 43 : 235~242, 1981
- 70) deKernion JB : The chemotherapy of advanced bladder carcinoma. Cancer Res 37 : 2771~2774, 1977
- 71) Yagoda A : Future implications of phase 2 chemotherapy trials in ninety-five patients with measurable advanced bladder cancer. Cancer Res 37 : 2775~2780, 1977
- 72) Stenberg JJ, Bracken RB, Handel PB and Johnson DE : Combination chemotherapy (GISCA) for advanced urinary tract carcinoma, A preliminary report. JAMA 238 : 2282~2287, 1977
- 73) Merrin C: Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): A pilot study. J Urol 119 : 493~495, 1978
- 74) Herr HW: Cis-diamminedichloride platinum II in the treatment of advanced bladder cancer. J Urol 123 : 853~855, 1980
- 75) 藤枝順一郎：膀胱腫瘍の治療法の選択をめぐる諸問題. 体外放射線治療法. 日泌尿会誌 67 : 716, 1976
- 76) Grossman HB: Current therapy of bladder carcinoma. J Urol 121 : 1~7, 1979
- 77) 小山善之・斉藤達雄：がん化学療法の臨床効果判定基準. 厚生省がん研究助成会による研究報告, 1977, 78, 79
- 78) 新島端夫・小磯謙吉・上野 精・石井泰憲・中村昌平・藤目 眞：膀胱癌の集学的治療法に関する臨床的研究. 癌の臨床 26 : 769~774, 1980
(1982年7月30日迅速掲載受付)